



NOVALGINA®

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMUN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

NOVALGINA® 500mg
Metamizol Sódico (Dipirona)
Tableta

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene:

Metamizol sódico monohidratado (Dipirona)..... 500mg
Excipientes c.s.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Dolores agudos e intensos luego de una contusión u operación.
- Cólicos.
- Dolor tumoral.
- Otros dolores agudos o dolores intensos frecuentes, siempre que no se induzcan medidas Terapéuticas.
- Fiebre alta, que no sea como resultado de otros procedimientos.

3.2. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

Vía de administración: Vía Oral.

Dosis

La dosis se determina de acuerdo con la intensidad del dolor o de la fiebre y de la sensibilidad personal a la NOVALGINA 500 mg Tableta. Es fundamental que se elija la dosis más baja para controlar el dolor y la fiebre.

Los adultos y adolescentes de 15 años o más (> 53 kg) pueden tomar hasta 1000 mg de metamizol por dosis única, hasta 4 veces al día a intervalos de 6-8 horas, lo que corresponde a una dosis máxima diaria de 4000 mg.

Se puede esperar un efecto significativo de 30 a 60 minutos después de la administración oral.

La siguiente tabla posológica contiene la dosis unitaria recomendada y la dosis diaria máxima, según el peso o la edad:

PI: PE_NOVALGINA- METAMIZOLE
SODIUM_TAB_500MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0198053
Annotated: VV-LBL-0198051

PIL ASOCIADO: PE_NOVALGINA- METAMIZOLE SODIUM_TAB_500MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0198056
Annotated: VV-LBL-0198054



FICHA TÉCNICA

Peso corporal		Dosis única		Dosis diaria máxima	
kg	Años	Tabletas	mg	Tabletas	mg
> 53	≥ 15 años	1-2	500-1000	8	4000

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de NOVALGINA 500 mg tableta en niños menores de 15 años debido al contenido fijo de 500 mg de metamizol por tableta. Hay otras formas de posología disponibles que permiten una posología adecuada en niños más pequeños.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes de la tercera edad, pacientes con problemas generales de salud y pacientes con disminución del aclaramiento de creatinina

La dosis debe reducirse en el caso de pacientes de la tercera edad, pacientes con estados generales reducidos y pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido, ya que la excreción de los metabolitos de NOVALGINA 500 mg tableta puede retrasarse.

Insuficiencia renal o hepática

Dado que la tasa de eliminación se reduce en el caso de insuficiencia renal o hepática, se deben evitar varias dosis altas. No es necesaria una reducción de la dosis para obtener efectos a corto plazo. Hasta ahora, la experiencia con el uso a largo plazo de metamizol en pacientes con insuficiencia renal y hepática grave es insuficiente.

Modo de administración

NOVALGINA está disponible en varias formas de posología. La elección del tipo de aplicación depende del efecto terapéutico deseado y del estado del paciente. En muchos casos, la administración oral es suficiente para obtener un efecto satisfactorio. Si se requiere un inicio rápido del efecto o si no está indicada la administración oral o rectal, se recomienda la inyección intravenosa o intramuscular de NOVALGINA. Se puede esperar un efecto claro de 30 a 60 minutos después de la administración oral y 30 minutos después de la administración parenteral. Al elegir el modo de administración, debe tenerse en cuenta que la administración de medicamentos parenterales se asocia con un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Se deben administrar las tabletas sin masticar y con abundante líquido (por ejemplo: un vaso con agua).

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento se determina según el tipo y la gravedad de la enfermedad. En caso de terapia a largo plazo con NOVALGINA 500 mg se requiere un control de hemograma regular que incluye un cuadro hemático diferencial.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

PI: PE_NOVALGINA- METAMIZOLE
SODIUM_TAB_500MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0198053
Annotated: VV-LBL-0198051

PIL ASOCIADO: PE_NOVALGINA- METAMIZOLE SODIUM_TAB_500MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0198056
Annotated: VV-LBL-0198054

3.3. CONTRAINDICACIONES

- La hipersensibilidad a la sustancia activa o a otras como la pirazolona o pirazolidina (incluye a pacientes que hayan reaccionado con una agranulocitosis después de la administración de estas sustancias) o cualquiera de los otros componentes enumerados en el apartado 5.1.
- Los pacientes con síndrome de asma por analgésicos o intolerancia analgésica conocida de urticaria y angioedema, es decir, pacientes que reaccionan con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide (por ejemplo, urticaria, rinitis, angioedema) a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcótico tales como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- Deterioro de la función de la médula ósea (por ejemplo, después del tratamiento con agentes citostáticos), o enfermedades del sistema hematopoyético
- Deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato determinada genéticamente (hemólisis)
- Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de desencadenar un ataque de porfiria)
- Tercer trimestre del embarazo (ver apartado 3.6)
- Pacientes que hayan experimentado una reacción cutánea grave en exposiciones previas.

3.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

NOVALGINA 500 mg tableta contiene Metamizol, derivado de la pirazolona, y posee riesgos poco frecuentes pero potencialmente mortales como el shock y agranulocitosis (véase apartado 3.8)

Los pacientes que presentan reacciones anafilácticas a la NOVALGINA 500 mg tableta son vulnerables a reacciona a otros analgésicos no narcóticos.

Los pacientes que respondieron a la NOVALGINA 500 mg tableta con una reacción anafiláctica u otra reacción de tipo inmunológico (por ejemplo, agranulocitosis) son particularmente vulnerables a reaccionar de la misma manera a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Los pacientes que tienen una reacción anafiláctica u otra reacción mediada inmunológicamente a otras pirazolonas, pirazolidinas u otros analgésicos no narcóticos también tienen un alto riesgo de reaccionar adecuadamente a la NOVALGINA.

Agranulocitosis

Si se produce neutropenia (<1500 neutrófilos/mm³), se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y controlar el hemograma completo hasta que se normalice.

Se debe advertir a los pacientes que dejen de usar este medicamento inmediatamente y que consulten a un médico si se presentan los siguientes signos y síntomas: deterioro inesperado

de su estado general (como fiebre, escalofríos, dolor de garganta, dificultad para tragar), fiebre que no desaparece o que presenten nuevamente y cambios dolorosos en la mucosa, especialmente en la boca, nariz y garganta o en la región genital o anal.

Se debe interrumpir inmediatamente la administración de NOVALGINA 500 mg tableta y se debe controlar el hemograma (que incluye el cuadro hemático diferencial). No esperar a interrumpir el tratamiento luego de obtener los resultados de las pruebas de laboratorio.

Trombocitopenia

Si aparecen signos de trombocitopenia, como un aumento de la tendencia a sangrar y petequias en la piel y las membranas mucosas (ver sección 3.8), se debe interrumpir el uso de NOVALGINA inmediatamente y controlar el hemograma (incluido el recuento sanguíneo diferencial). El tratamiento no debe interrumpirse hasta que se disponga de los resultados de las pruebas de laboratorio.

Pancitopenia

En caso se produzca una pancitopenia, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y se debe monitorear el hemograma completo hasta que vuelva a su nivel normal (véase apartado 3.8). Se debe advertir a todos los pacientes que se pongan en contacto con un médico de inmediato si durante el tratamiento se desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasia sanguínea (por ejemplo: malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez).

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Al elegir el modo de administración, debe tenerse en cuenta que la administración parenteral de NOVALGINA se asocia con un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de presentarse reacciones anafilácticas más graves por la administración de NOVALGINA 500mg tabletas es significativamente mayor en pacientes con:

- Síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos de urticaria-angioedema (Apartado 3.3)
- Asma bronquial, especialmente con rinosinusitis y pólipos nasales simultáneos.
- Urticaria crónica.
- Intolerancia a los colorantes (como la tartrazina) o conservantes (por ejemplo, benzoatos)
- Intolerancia al alcohol. Dichos pacientes reaccionan ante pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, ojos llorosos y un fuerte sarpullido. Tal intolerancia al alcohol puede indicar un síndrome de asma por analgésicos previamente no diagnosticado (ver sección 3.3).

En el caso de un choque anafiláctico, éste puede ocurrir principalmente en pacientes susceptibles. Por lo tanto, es necesario un cuidado especial en la administración en pacientes con asma o atopia.

Antes de administrar NOVALGINA, el paciente debe ser interrogado en consecuencia. En pacientes con mayor riesgo de reacciones anafilactoides, NOVALGINA solo debe usarse después de sopesar cuidadosamente los posibles riesgos y el beneficio esperado (ver también sección 3.3). Si se administra NOVALGINA en tales casos, el paciente debe ser monitoreado de cerca por un médico y debe garantizarse la preparación para emergencias.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente con el tratamiento con metamizol, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Si aparecen signos o síntomas de SSJ o NET (como erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa), el tratamiento con metamizol debe ser suspendido inmediatamente y no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Debe informarse a los pacientes sobre los signos y síntomas que pueden alertar de la aparición de las reacciones cutáneas graves mencionadas, para que en caso de que aparezcan acudan a su médico y éste pueda monitorizar dichas lesiones, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Reacciones de hipotensión aisladas

NOVALGINA 500 mg tableta puede causar reacciones de hipotensión (véase también apartado 3.8)

Estas reacciones pueden depender de la dosis. Esto es más probable con la administración parenteral que con la enteral.

El riesgo de este tipo de reacciones también se incrementa en:

- Pacientes con, por ejemplo, hipotensión pre-existente, reducción de volumen o deshidratación, circulación inestable o insuficiencia circulatoria incipiente (como en pacientes con ataque cardíaco o trauma múltiple).
- Pacientes con fiebre alta.

Por lo tanto, se requiere un examen cuidadoso de las indicaciones y un estrecho seguimiento de estos pacientes. Pueden ser necesarias medidas preventivas (por ejemplo: estabilización circulatoria) para reducir el riesgo de reacciones hipotensivas.

Se debe iniciar el tratamiento con NOVALGINA 500 mg tableta con un cuidadoso control de los parámetros hemodinámicos de los pacientes, en donde se debe evitar la reducción de la presión arterial, como, por ejemplo, en casos de enfermedad cardíaca coronaria grave o estenosis de los vasos que irrigan el cerebro.

Se debe administrar NOVALGINA 500 mg tableta luego de evaluar de forma estricta el beneficio, el riesgo y las precauciones apropiadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática (véase apartado 3.2).

Los pacientes con enfermedades hereditarias poco frecuentes como la intolerancia a la lactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa y galactosa no deben utilizar NOVALGINA 500mg tableta.

3.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

El Metamizol puede ocasionar una disminución en los niveles séricos de ciclosporina. Por lo que se deben controlar si se administra NOVALGINA 500mg tableta al mismo tiempo.

La aplicación simultánea de NOVALGINA 500mg tableta y clorpromazina puede producir hipotermia severa.

La administración adicional de Metamizol al metotrexato puede aumentar la hematotoxicidad del metotrexato, especialmente en personas mayores. Por tanto, se debe evitar esta combinación.

El metamizol puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se usa al mismo tiempo. Por lo tanto, el metamizol debe usarse con precaución en pacientes que toman ácido acetilsalicílico en dosis bajas para cardioprotección.

El metamizol puede reducir los niveles sanguíneos de bupropión. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se administren metamizol y bupropión de forma concomitante.

Para la clase de sustancias pirazonas, se sabe que pueden producirse interacciones con anticoagulantes orales, captopril, litio y triamtereno, así como cambios en la eficacia de antihipertensivos y diuréticos. No se sabe hasta qué punto el metamizol también conduce a estas interacciones.

Influencia de los métodos de examen

Durante el tratamiento con metamizol, se han notificado en pacientes trastornos de pruebas de diagnóstico de laboratorio basados en la reacción de Trinder o reacciones de tipo Trinder (por ejemplo: determinación de creatinina, triglicéridos, colesterol HDL o niveles séricos de ácido úrico).

3.6. ADMINISTRACION DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Hay datos limitados sobre el uso de metamizol en mujeres embarazadas.

Con base en los datos publicados en mujeres embarazadas que estuvieron expuestas al metamizol durante el primer trimestre (n = 568), no se encontraron indicios de efectos teratogénicos o embriotóxicos. En casos aislados, pueden ser aceptables dosis únicas de metamizol durante el primer y segundo trimestre si no se dispone de otras opciones de tratamiento. Sin embargo, en general, no se recomienda el uso de metamizol durante el primer y segundo trimestre. El uso durante el tercer trimestre se asocia con efectos fetotóxicos (insuficiencia renal y constricción del conducto arterioso), por lo que está contraindicado el uso de metamizol en el tercer trimestre del embarazo (ver sección 3.3). En caso de uso accidental de metamizol en el tercer trimestre, el líquido amniótico y el conducto arterioso deben examinarse mediante ecografía y ecocardiografía. Aunque el

metamizol es solo un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas, no se puede excluir la posibilidad de complicaciones perinatales como resultado de una reducción en la agregación plaquetaria materna e infantil.

El Metamizol atraviesa la placenta.

En estudios con animales, el metamizol mostró toxicidad para la reproducción, pero sin efectos teratogénicos (ver sección 4.3).

Lactancia

Los metabolitos del Metamizol se excretan en la leche materna, en cantidades considerables y no se puede excluir el riesgo para el lactante. En particular, debe evitarse el uso repetido de metamizol durante la lactancia. En el caso de una sola administración de metamizol, se recomienda a las madres que recolecten y desechen la leche materna durante las 48 horas posteriores a la administración.

3.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se conoce una disminución en la capacidad de concentración o reacción dentro del rango de dosis recomendado. Sin embargo, como medida de precaución, al menos en dosis más altas, se recomienda tener en consideración la posibilidad de deterioro y evitar la utilización de maquinaria, conducción de vehículos u otras actividades peligrosas. Esto se aplica en particular en combinación con el alcohol.

3.8. REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados se presenta a continuación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia desconocida (no puede estimarse de acuerdo a los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Leucopenia.

Muy raras: Agranulocitosis, que incluye casos con desenlace fatal, trombocitopenia.

Frecuencia desconocida: Anemia aplásica, pancitopenia, que incluye casos con desenlace fatal.

Asimismo, estas reacciones pueden ocurrir incluso si se administró Metamizol sin complicaciones anteriormente.

Existen pocos indicios de que la agranulocitosis pueda aumentar si se administra NOVALGINA 500mg tableta durante más de una semana.

PI: PE_NOVALGINA- METAMIZOLE
SODIUM_TAB_500MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0198053
Annotated: VV-LBL-0198051

PIL ASOCIADO: PE_NOVALGINA- METAMIZOLE SODIUM_TAB_500MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0198056
Annotated: VV-LBL-0198054

Esta reacción no depende de la dosis y puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Se manifiesta con fiebre alta, escalofríos, dolor de garganta, dificultad para ingerir e inflamación en áreas de la boca, nariz, garganta y del área genital o anal. En pacientes bajo tratamiento de antibióticos, la presencia de estos signos puede ser mínima así como los ganglios linfáticos o agrandamiento del bazo. La velocidad de sedimentación globular se acelera en gran medida y los granulocitos se reducen o se destruyen. Generalmente, mas no en todos los casos, los valores de hemoglobina, eritrocitos y plaquetas son normales (véase apartado 3.4).

La interrupción inmediata es crucial para la curación. Por lo tanto, se recomienda con urgencia detener la Novalgina inmediatamente y no espere los resultados de las pruebas diagnósticas de laboratorio si hay un deterioro inesperado en el estado general, si la fiebre no cede o si se repite, o si ocurren cambios dolorosos en la mucosa, especialmente en la boca, nariz y garganta.

Los signos típicos de trombocitopenia incluyen una mayor tendencia a sangrar y petequias en la piel y las membranas mucosas.

En caso se produzca una pancitopenia, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y se debe monitorear el hemograma completo hasta que se establezca sus niveles (véase apartado 3.4).

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones anafilácticas o anafilactoides*.

Muy raras: Síndrome de asma inducida por analgésicos.

En pacientes con síndrome de asma por analgésicos, la intolerancia se manifiesta generalmente en forma de ataques de asma.

Frecuencia desconocida: Choque anafiláctico*.

* Estas reacciones pueden ocurrir, especialmente después de la administración parenteral, y pueden ser graves y potencialmente fatales, en algunos casos incluso fatales. También pueden ocurrir si se ha administrado metamizol en ocasiones anteriores sin complicaciones.

Estas reacciones pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la ingestión, pero también horas después. Sin embargo, se producen generalmente durante la primera hora después de su administración. Suelen manifestar reacciones más sencillas en la piel y en la membrana mucosa (tales como picazón, ardor, enrojecimiento, urticaria, hinchazón), disnea y - con menos frecuencia - quejas gastrointestinales. Dichas reacciones menores pueden convertirse en formas más graves con urticaria generalizada, angioedema grave (incluso en el área de la laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, hipotensión (a veces precedida por un aumento de la presión arterial), choque circulatorio.

Por lo tanto, ante la aparición de reacciones cutáneas, se deben suspender inmediatamente el tratamiento con NOVALGINA 500 mg tableta.

Enfermedad del corazón

Frecuencia desconocida: el síndrome de Kounis.

Enfermedades Vasculares

Poco frecuentes: Reacciones de hipotensión durante o después de la aplicación, las cual pueden producirse por el consumo de fármacos y no estar acompañadas de otros signos de una reacción anafiláctica o anafilactoidea. Dicha reacción puede conducir a una severa caída en la presión arterial.

La inyección intravenosa rápida aumenta el riesgo de una reacción hipotensiva. Incluso con hiperpirexia, puede producirse una caída crítica de la presión arterial, dependiendo de la dosis, sin otros signos de una reacción de hipersensibilidad.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia desconocida: Se han notificado casos de hemorragia gastrointestinal.

Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Erupción fijo medicamentoso

Raras: Erupción cutánea (por ejemplo, exantema maculopapular)

Trastornos del sistema inmunológico, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy rara frecuencia: Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Empeoramiento agudo de la función renal , en cuyo caso la proteinuria, oliguria o insuficiencia renal aguda pueden muy raramente desarrollar nefritis intersticial aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se ha reportado una coloración roja de la orina, que puede deberse al ácido rubazónico, un metabolito de baja concentración de metamizol, inofensivo.

Informe de sospechas de efectos secundarios

La notificación de sospechas de efectos secundarios luego de iniciado el tratamiento es de gran importancia. Permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Los profesionales de la salud deben reportar todo caso sospechoso de una reacción adversa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

3.9. SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Síntomas de la Sobredosis:

En un cuadro de sobredosis aguda se puede observar náuseas, vómitos, dolor abdominal, una reducción en la función renal/insuficiencia renal aguda (por ejemplo, una nefritis intersticial), y, muy raramente, trastornos del sistema nervioso central (mareos, somnolencia, coma, convulsiones) y la caída de la presión arterial que puede ocasionar shock y taquicardia.

Después de la administración de dosis muy altas de Metamizol, la excreción de ácido rubazónico puede causar una coloración roja de la orina.

Medidas terapéuticas en caso de sobredosis.:

No se conoce antídoto específico alguno para la sobredosis con Metamizol. Si el periodo luego de la ingesta de Metamizol es corto, se puede limitar el avance de la ingesta en el cuerpo a través de la desintoxicación primaria (por ejemplo, lavado gástrico) o medidas para reducir la absorción (por ejemplo, carbón activado). El principal metabolito (4-N-Metilaminoantipirina) se puede eliminar mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración de plasma.

El tratamiento de la intoxicación, así como la prevención de complicaciones graves, pueden requerir un seguimiento general y especial y un tratamiento intensivo.

Medidas de emergencia en caso de reacciones de hipersensibilidad graves (choque)

Ante los primeros signos (por ejemplo: reacciones cutáneas como urticaria y enrojecimiento, inquietud, dolor de cabeza, sudoración, náuseas). Deje la cánula en la vena o cree un acceso venoso. Además de las medidas de urgencia habituales como el posicionamiento de la cabeza del torso hacia abajo, liberación de las vías respiratorias, administración de oxígeno pueden ser necesarios la administración de simpaticomiméticos, el volumen o los glucocorticoides.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Derivado de la Pirazolona

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos, otros analgésicos y antipiréticos, pirazolonas, código ATC: N02B B02.

El Metamizol es un derivado de la pirazolona y tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y espasmolíticas. Se desconoce el mecanismo de acción. Algunos resultados experimentales muestran que el Metamizol y su metabolito principal (4-N- metilaminoantipirina) poseen probablemente tanto un mecanismo de acción central como periférico.

4.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Después de la administración oral, el Metamizol se hidroliza por completo a la 4-N-metilaminoantipirina (MAA) farmacológicamente activa. La biodisponibilidad de MAA es de aproximadamente 90% y después de la administración oral es ligeramente mayor que después de la administración parenteral. La ingesta simultánea de alimentos no presente efecto relevante alguno sobre la cinética del Metamizol.

El principal metabolito del metamizol, MAA, se metaboliza posteriormente en el hígado por oxidación y desmetilación, seguida de acetilación.

La eficacia clínica se basa principalmente en la MAA, en cierta medida también en los metabolitos de la 4-aminoantipirina (AA). Los valores de AUC para la AA forman alrededor del 25% de los valores de AUC para la MAA. Los metabolitos de 4-N-Acetilaminoantipirina (AAA) y 4-N- Formilaminoantipirina (FAA) parecen ser farmacológicamente inactivos.

Considerar que todos los metabolitos poseen una farmacocinética no lineal. No existen datos sobre un significado clínico de este fenómeno. En un tratamiento a corto plazo, la acumulación de metabolitos es de menor importancia.

El Metamizol atraviesa la placenta. Los metabolitos del Metamizol se excretan en la leche materna.

La unión de proteínas plasmáticas para el MAA es de 58%; AA, 48%; FAA, 18%; y AAA, 14%. Después de la administración intravenosa, la vida media plasmática del Metamizol es de aproximadamente 14 minutos. Aproximadamente el 96% de una dosis marcada radiactivamente se recupera en la orina y aproximadamente el 6% en las heces después de la administración intravenosa. Después de una dosis oral unitaria, se pueden identificar el 85% de los metabolitos de la excreción urinaria. De estos, $3 \pm 1\%$ corresponden a MAA, $6 \pm 3\%$ a AA, $26 \pm 8\%$ a AAA y $23 \pm 4\%$ a FAA. El aclaramiento renal después de una dosis oral unitaria de 1 g. de Metamizol fue para MAA 5 ± 2 ; para AA, 38 ± 13 ; para AAA, 61 ± 8 ; y para FAA 49 ± 5 por ml/ min.



FICHA TÉCNICA

La vida media plasmática correspondiente fueron de $2,7 \pm 0,5$ horas para el MAA, $3,7 \pm 1,3$ horas para AA, $9,5 \pm 1,5$ horas para AAA y $11,2 \pm 1,5$ horas para FAA.

Personas de la tercera edad y pacientes con insuficiencia hepática

En el tratamiento de pacientes de la tercera edad, las AUC se incrementan en 2 - 3 veces. Después de la administración de la dosis oral unitaria, la vida media de MAA y la FAA aumentó aproximadamente 3 veces en pacientes con cirrosis hepática, mientras que la vida media de AA y AAA no aumentó en la misma medida. Se debe evitar la administración de grandes dosis en dichos pacientes.

Niños y adolescentes

Los niños tienen una eliminación de metabolitos más rápida que los adultos.

Disfunción renal

Los datos disponibles en pacientes con disfunción renal muestran una tasa reducida de eliminación de algunos metabolitos (AAA y FAA). Por lo tanto, se deben evitar la administración de dosis altas en estos pacientes.

Biodisponibilidad

Un estudio de biodisponibilidad de la tableta realizado en 12 voluntarios, en 1987, mostró, en comparación con la preparación de referencia (aplicación i.v. en 2 minutos) para 4-MAA:

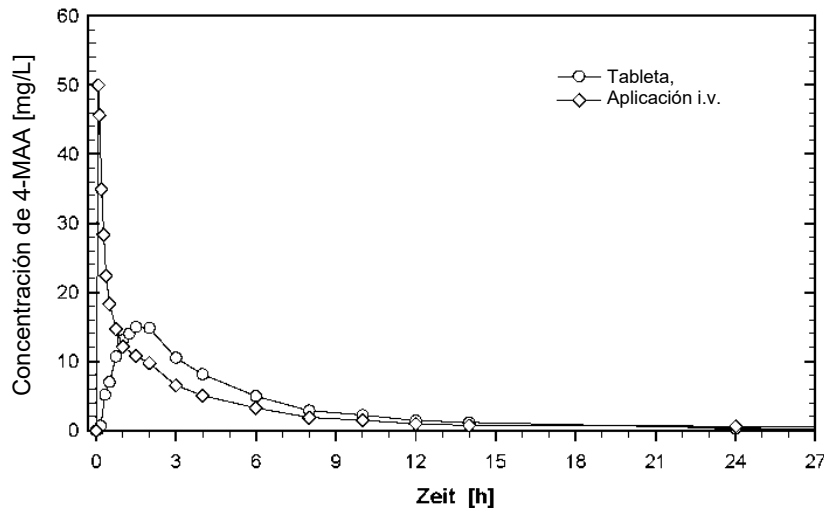
Tableta (1 g)		Aplicación i.v. (1 g)
Concentración plasmática máxima (Cmax) [mg/L]	$17,3 \pm 7.54$	$56,5 \pm 12,2$
Tiempo máximo de concentración plasmática (tmax) [h]	$1,42 \pm 0,54$	Fin de la inyección
Área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) [mg x h/L] (Indicación de valores como valor medio y desviación estándar)	$80,9 \pm 34,1$	$71,2 \pm 13,7$

La biodisponibilidad absoluta de la tableta, medida por el AUC para las concentraciones plasmáticas de 4-MAA, es del 93%.

Curvas de nivel plasmático medio en comparación con una preparación de referencia en un diagrama de concentración-tiempo:

PI: PE_NOVALGINA- METAMIZOLE
SODIUM_TAB_500MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0198053
Annotated: VV-LBL-0198051

PIL ASOCIADO: PE_NOVALGINA- METAMIZOLE SODIUM_TAB_500MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0198056
Annotated: VV-LBL-0198054



4.3. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Se encuentran disponibles estudios de toxicidad crónica y subcrónica en varias especies animales. Las ratas recibieron de 100 a 900 mg de metamizol por kg de peso corporal por vía oral durante 6 meses. A la dosis más alta (900 mg por kg de peso corporal), se observó un aumento en los reticulocitos y cuerpos internos de Heinz después de 13 semanas.

Los perros recibieron metamizol en dosis de 30 a 600 mg por kg de peso corporal durante 6 meses. Dependiendo de la dosis, se observaron anemia hemolítica y cambios funcionales en los riñones y el hígado a partir de 300 mg por kg de peso corporal.

Para el metamizol, los resultados contradictorios de los estudios in vitro e in vivo están disponibles en los mismos sistemas de prueba.

Los estudios a largo plazo en ratas no dieron indicios de potencial tumorigénico. En dos de los tres estudios a largo plazo en ratas, se observó un aumento en el número de adenomas de células hepáticas en dosis altas.

Los estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos no ha mostrado evidencia de efectos teratogénicos.

Se observaron efectos embriofetales en conejos a una dosis diaria de 100 mg por kg de peso corporal, que aún no era tóxica para las madres. En ratas, se produjeron efectos embriofetales a dosis en el rango tóxico para la madre. Las dosis diarias superiores a 100 mg por kg de peso corporal provocaron un período de gestación prolongado en ratas y un proceso de parto comprometido con un aumento de la mortalidad en la madre y los animales jóvenes.

Las pruebas de fertilidad mostraron una tasa de embarazo ligeramente reducida en la generación de los padres con una dosis superior a 250 mg por kg de peso corporal por día. La fertilidad de la generación F1 no se vio afectada.

Los metabolitos del metamizol se excretan en la leche materna. No hay experiencia de sus efectos en el bebé.



FICHA TÉCNICA

5. DATOS FARMACEUTICOS

5.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Estearato de Magnesio
Macrogol (polietilenglicol) 4000

5.2. INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado.

5.3. FECHA DE EXPIRA

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado

5.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón con 2, 10, 50 y 100 tabletas en envase blister de PVC verde-aluminio

5.6. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Este medicamento no requiere condiciones especiales de eliminación.

6. REFERENCIA

Ministerio Federal de Salud -Alemania
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Mayo, 2019.
LRC decision CCSI V6 dated 16-Dec-2016.
LRC decision CCDS V7 dated 22-Jun-2018
Resolución Directoral R.D N°2727-2019-DIGEMID/DPF/MINSA

REVISIÓN LOCAL

Versión 1.0
Octubre/2020.

PI: PE_NOVALGINA- METAMIZOLE
SODIUM_TAB_500MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0198053
Annotated: VV-LBL-0198051

PIL ASOCIADO: PE_NOVALGINA- METAMIZOLE SODIUM_TAB_500MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0198056
Annotated: VV-LBL-0198054